

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-505139

(P2007-505139A)

(43) 公表日 平成19年3月8日(2007.3.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-526349 (P2006-526349)	(71) 出願人	506082076
(86) (22) 出願日	平成16年9月10日 (2004.9.10)		キューアールエックス ファーマ ビーテ
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月9日 (2006.5.9)		ィーワイ, リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/029731		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
(87) 国際公開番号	W02005/025621		8 9 0, ウィンチェスター, マウント
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005.3.24)		バーノン ストリート 1 0, スイ
(31) 優先権主張番号	10/661, 458		ト 2 2 3
(32) 優先日	平成15年9月10日 (2003.9.10)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断された呼吸疾患を有する患者もしくは診断未確定の呼吸疾患を有する患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に関連する危険性を減少するための方法および組成

(57) 【要約】

本発明は、診断された呼吸疾患を有する患者、または診断未確定の呼吸疾患を有する患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に付随する危険性を、鎮痛性組成物を投与することによって減少するための方法に関する。その鎮痛性組成物は、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホンからなる群より選択される鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と、鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドンまたはその薬学的に受容可能な塩とを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と、鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩を含む鎮痛性組成物を投与することによって、診断された呼吸疾患を有する患者もしくは診断未確定の呼吸疾患を有する患者もしくは呼吸疾患の危険を有する患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に関連する危険性を減少するための方法であって、該方法は、該組成物が投与される患者において鎮痛効果を達成する、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、メタドン、レボルファノール、レミフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホン、ならびにそれら各々の誘導体およびアナログからなる群より選択される、方法。

10

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 κ_2 オピオイドアゴニストは、オキシコドンである、方法。

【請求項 4】

鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドンまたはその薬学的に受容可能な塩を含む鎮痛性組成物を投与することによって、診断された呼吸疾患を有する患者もしくは診断未確定の呼吸疾患を有する患者もしくは呼吸疾患の危険を有する患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に関連する危険性を減少するための方法であって、該 μ オピオイドアゴニストは、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、メタドン、レボルファノール、レミフェンタニル、オキシモルホン、ヒドロモルホン、ならびにそれら各々の誘導体およびアナログからなる群より選択される方法であって、該方法は、該組成物が投与される患者において鎮痛効果を達成する、方法。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、薬学的に受容可能な塩の形態である、方法。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、モルヒネまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

30

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、フェンタニルまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、ヒドロモルホンまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、オキシモルホンまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

40

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、メタドンまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、レボルファノールまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 μ オピオイドアゴニストは、レミフェンタニルまたはその誘導体もしくはアナログである、方法。

50

【請求項 13】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 κ_2 オピオイドアゴニストは、薬学的に受容可能な塩の形態である、方法。

【請求項 14】

請求項 6 に記載の方法であって、モルヒネとオキシコドンとを合わせた質量は、前記組成物が投与される患者において同じ鎮痛効果を達成するために必要とされるモルヒネ単独の質量の約 50% である、方法。

【請求項 15】

請求項 6 に記載の方法であって、モルヒネとオキシコドンとを合わせた質量は、前記組成物が投与される患者において同じ鎮痛効果を達成するために必要とされるオキシコドン単独の質量の約 75% である、方法。

10

【請求項 16】

請求項 1 に記載の方法であって、前記組成物は、即時放出経口投与形態で投与される、方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の方法であって、前記組成物は、徐放性経口投与形態で投与される、方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の方法であって、前記組成物は、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、硬膜外経路、経皮経路、吸入経路、口腔内経路、もしくは舌下経路を介して投与される、方法。

20

【請求項 19】

請求項 1 に記載の方法であって、前記呼吸疾患は、喘息、気管支拡張症、肺結核、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、気管支肺炎、慢性喉頭炎、慢性静脈洞炎、気腫、線維化肺炎、特発性肺線維症、およびサルコイドーシスからなる群より選択される、方法。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の方法であって、前記呼吸疾患は、癌である、方法。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の方法であって、前記癌は、肺癌である、方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法であって、前記癌は、非小細胞肺癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、未分化癌、小細胞肺癌、燕麦細胞癌、および中皮腫からなる群より選択される、方法。

30

【請求項 23】

請求項 1 に記載の方法であって、前記呼吸疾患は、呼吸性睡眠障害である、方法。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の方法であって、前記呼吸性睡眠障害は、睡眠時無呼吸である、方法。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の方法であって、前記睡眠時無呼吸は、中枢性睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、および混合性睡眠時無呼吸からなる群より選択される、方法。

40

【請求項 26】

疼痛の緩和もしくは疼痛の予防のために処置をされる感受性患者における睡眠時無呼吸の発症の危険性を最小にする方法であって、該方法は、鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩とを含む鎮痛性組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法であって、前記睡眠時無呼吸は、中枢性睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、および混合性睡眠時無呼吸からなる群より選択される、方法。

【請求項 28】

鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストであるモルヒネもしくはその誘導体（またはその

50

薬学的に受容可能な塩)と鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドン(またはその薬学的に受容可能な塩)とを含む鎮痛性組成物であって、該組成物は、患者への投与の際に、該患者において鎮痛効果を達成し、該鎮痛効果は、約2倍の質量のモルヒネ単独またはその誘導体単独からなる鎮痛性組成物の投与から生じる鎮痛効果と同等である、鎮痛性組成物。

【請求項29】

鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストであるモルヒネもしくはその誘導体(またはその薬学的に受容可能な塩)と鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドン(またはその薬学的に受容可能な塩)とを含む鎮痛性組成物であって、該組成物は、患者への投与によって、該患者において鎮痛効果を達成し、該鎮痛効果は、約1.5倍の質量のオキシコドン単独からなる鎮痛性組成物の投与から生じる鎮痛効果と同等である、鎮痛性組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の技術分野は、診断された呼吸疾患もしくは呼吸障害を有する患者または診断未確定の呼吸疾患もしくは呼吸障害を有する患者における疼痛の処置のための鎮痛用量未満のオピオイドの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ある患者が、重大な外傷性損傷、外科的処置、もしくは慢性疾患(例えば痛)の結果としてかなりの疼痛を体験する場合、軽減には、医師の処方の下での強力な投薬が必要である。オピエートの薬物は疼痛軽減の処方薬の一つの分類で、重篤な疼痛を和らげるためにしばしば処方される。オピオイドは、天然および合成の両方のひとつの薬物群であり、中枢性鎮痛薬としておもに用いられ、その特性はアヘン様もしくはモルヒネ様である(非特許文献1:本明細書に参考として援用される)。そのオピオイドは、モルヒネおよびモルヒネ様ホモログを包含し、そのモルヒネ様ホモログとしては、多くの他のそのような誘導体のうちでも、例えば半合成誘導体であるコデイン(メチルモルヒネ)およびヒドロコドン(ジヒドロコデイノン)が挙げられる。モルヒネおよび関連したオピオイドは、中枢神経系(CNS)(脳および脊髄を指す)において、 μ (ミュー)オピオイドレセプターで

【0003】

オピオイドは、呼吸活性のすべての局面をある程度まで低下させる。呼吸低下は、それが医療の介入の必要をもたらす場合、重大になる。オピオイドは、髄質における二酸化炭素化学受容器を妨害し、増大した二酸化炭素の残留を導く。二酸化炭素レベルの増大は、呼吸数の同時増大を刺激しない。従って、身体は、より感度の低い酸素駆動性の呼吸調整機構に頼ることを強いられる。呼吸低下は、人工換気によって処置される得るか、もしくはナロキソンのような化学物質の投与によって逆転させられ得る。ナロキソンは、オピオイドに誘発された呼吸低下を直ちに逆転するが、その投与は、ナロキソンの短い作用持続期間に起因して繰り返されねばならないものであり得る。さらに重要なことに、ナロキソンはまた、その鎮痛効果に拮抗し得、従ってそのオピオイドの投与の主要な臨床上的目的を無効にする。

【0004】

呼吸疾患を有する患者は、診断されていようと診断未確定であろうと、彼らの呼吸疾患とは関連のない理由のためにオピエートを用いた疼痛管理を必要とする患者の一つの重要

な部分集団に相当する。易感染性の肺を有する（すなわち呼吸疾患を有する）患者は、彼らの損なわれた呼吸能力が原因で、オピエート誘導性の呼吸低下および／もしくは呼吸停止の増大した危険にさらされている。呼吸低下は、呼吸しようとする努力の数もしくは深さの減少であり、その結果として起こる覚醒のレベルの減少である。

【0005】

オピエートによって誘発される呼吸低下および／もしくは呼吸停止に対する感受性が増大した呼吸疾患としては、喘息、気管拡張症、肺結核、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、気管支肺炎、静脈洞炎、気腫、線維化肺肺炎、特発性肺線維症、およびサルコイドーシスの様な、感染性もしくは炎症性の状態が挙げられる。肺の新形成疾患（例えば、非小細胞肺癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、未分化癌、小細胞肺癌、燕麦細胞癌、および中皮腫）もまた、包含される。

10

【0006】

Du B o s e および B e r d e（非特許文献2）は、以下に述べるとおり、患者群における呼吸低下の重要性の多くの具体的な例を提供する。呼吸低下は、オピオイドの鎮痛効果および呼吸低下効果の持続期間が有痛刺激の持続時間より長続きする場合の状況で起こり得る。例えば、熱傷の包帯交換あるいは骨髄穿刺は、短時間だけの間、強く痛み得る。モルヒネのような、比較的遅い開始および長期の持続期間を有するオピオイドは、適切な程度の鎮痛および鎮静を提供するために力価測定され得る。しかしながら、疼痛と苦痛の強さの急速な減少とともに呼吸刺激が衰えた場合、過度の鎮静および呼吸低下が、その処置の後に起こり得る。この合併症は、不断の観察、患者を覚醒させること、そのオピオイドの効果が消散するまで深呼吸を促すことにより、大抵の状況で防ぎ得る。覚醒中の被験体におけるオピオイドの適度の投与量でさえ、低酸素血症への換気応答に対して劇的な効果を有し得る。低酸素血症に対する換気応答の低下が、大抵の健康な被験体にほとんど取るに足らず、一方で、その結果は低酸素性呼吸駆動に依存し得る患者（例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者および長期にわたる炭酸ガス過剰症を有する患者）においてはひどいものとなり得る。また、特定の疾患状態は、オピオイドの投与からの呼吸の危険性を増大し得る。例えば、二分脊椎を含む神経管発生障害は、軽い程度の神経学的欠陥を有する患者においてさえ、異常な呼吸制御と関連し得る。これらの高危険性群におけるオピオイドの使用は、より賢明な用量の滴定およびより周到な観察を必要とし得る。病的肥満の患者およびピックウィック症候群の患者は、オピオイドの用量の滴定について困難を有し得る。肥満している術後患者における自己管理鎮痛法（PCA）の使用は、オピオイドの必要量において10倍もの大きな差を示した。

20

30

【0007】

Du B o s e および B e r d e（同書）はさらに、疼痛がオピオイド誘発性の呼吸低下と拮抗する一方で、睡眠はオピオイドの抑制薬効果を増強し得ることを、特に言及する。正常な呼吸の間、咽頭における大気圧より低い圧力は、口蓋に対して舌を引き寄せ、気道を狭める傾向がある。精巧に協調される舌（特に頤舌筋）および咽頭筋系の収縮は、気道の開存性を維持しそしていびきもしくは気道の吸息の失調を防ぐために役立つ。睡眠およびオピオイドは、別個に、および協調して、頤舌筋および咽頭筋の緊張を低下させ、気道保護反射を減少させる。オピオイド誘発性の呼吸低下からの危険な出来事は、真夜中から午前6時までの時間においてより一般的であると思われ、このことは、夜間の時間の間に病気に冒された可能性のある患者についての詳細な調査のレベルが低下することに起因して、非常に重要である。

40

【0008】

意識のレベルの低下は、オピオイドを受けている患者における臨床効果を観察する際のきわめて有用な指針である。呼吸低下には、ほとんど常に、鎮静または意識の混濁が先行する。腹部の手術が術後の睡眠障害と関連していることも、また言及されている。睡眠障害およびエピソード性低酸素血症もまた、手術の後にオピオイドを受けている患者において、きわめて一般的である。REM睡眠は、典型的には、最初に抑制され、それからREM睡眠の跳ね返り増大が、術後第二夜および術後第三夜においてしばしば起こる。オピオ

50

イドが術後の睡眠障害の一因となっていることが示唆されている。

【0009】

おそらく、最大の懸念を提示する呼吸疾患は、定義すれば、呼吸制御における主要な欠陥を伴う状況（最も著しくは、睡眠無呼吸症候群（SAS）のような睡眠中に傷害された呼吸）である。

【0010】

睡眠無呼吸症候群（SAS）は、無呼吸および呼吸低下によって特徴付けられる呼吸障害である。無呼吸は、10秒間もしくはそれ以上の期間の気流の停止であり、呼吸低下は、10秒間もしくはそれ以上の期間の少なくとも50%の流れの減少である。無呼吸と呼吸低下のどちらも、睡眠覚醒および／もしくは3%もしくはそれ以上の酸素飽和と関連している。無呼吸および呼吸低下は、完全なもしくは部分的な上気道閉塞、あるいは自律神経性呼吸誘発の喪失もしくは顕著な減少に起因する。無呼吸には、閉塞性、中枢性、および混合性の3種類が存在する。閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は、最も一般的な種類の睡眠時無呼吸である。OSAは、上気道が（完全にもしくは部分的に）閉塞するが呼吸する努力は継続するとき起こる。上気道閉塞の主要な原因は、睡眠の間の筋緊張の欠如、上気道における過剰な組織、および上気道および顎における解剖学的異常である。中枢性睡眠時無呼吸（CSA）は、睡眠時無呼吸集団の5~10%にしか影響しない。CSAは、気流と呼吸努力の両方が停止した場合に起こる。この呼吸の停止は、自律神経性呼吸誘発の喪失に起因する。混合性無呼吸は、最初の中枢性要素が呼吸停止を引き起こし、閉塞性要素が続いて呼吸停止を引き起こす。正式な睡眠の研究がないために、診断は、患者と患者の睡眠パートナーとを面接することにより、臨床学的になされ得る。臨床学的な兆候としては、いびき、観察された無呼吸エピソード、および過度の昼間の傾眠が挙げられる。

【0011】

SAS患者における上気道閉塞の原因は舌であると長く考えられていたが、睡眠時の透視検査は、これはめったに起こらない症例であることを示した。口腔咽頭部自体は、上気道の最も折りたたみ可能な部分であり、最も閉塞しがちな部位である。生理学的な研究は、SASを有する患者は、上気道を狭くすることから始まり、したがって彼らが咽頭筋緊張を抑制する薬物もしくは麻酔薬に対して他の患者より敏感であることを証明した。

【0012】

正常な、覚醒している患者においては、段階的に作用する咽頭筋の活動が存在し、この活動は、吸息の直前に咽頭筋を収縮させ、横隔膜によってもたらされた陰圧に抵抗するのに役立ち、気道を折りたたみから保護している。この段階的な咽頭の収縮は、REM睡眠およびオピエート投与の両方によって著しく低減される。睡眠時無呼吸を有する患者は、最小限度のレベルの鎮静に対してですら、正常な個体よりもずっと敏感であると思われる。低用量の麻酔に対する彼らの舌下神経の感受性増大が、詳しく記述されている。

【0013】

気道閉塞に対するこの増大される傾向は、オピエートが達成する鎮静のレベルに対して釣合いを失って起こり得る。このことは、なぜ患者の多数が寝入る直前の深刻な疼痛および閉塞エピソードの発症を訴えるのかを説明する。無呼吸エピソードは、オピオイド投与のすべての経路で起こり得る。SAS患者のオピエートに対するこの増大した感受性は、アンタゴニストによって逆転することが不可能であり得る。文献において十分に実証されたある一つの症例は、前投薬として筋肉中に受けた最小用量のメペリジンの投与の後に昏睡状態となった肥満している患者について記述した。気道閉塞および鈍磨のどちらも、ナロキソンを用いて満足には逆転され得なかった。その患者が自然に回復したとき、彼の医師達は、睡眠の調査を命じ、その調査は睡眠時無呼吸の診断を確認した。この患者は、多発性PCVおよび洞徐脈のエピソードと関連した睡眠中の動脈pO₂の30mmHgまでの自発的な実証された低下を有した。このことが手術中に気づかれなければ、このことは監視されず病棟で起こり得た。

【0014】

毎日、外科の患者は、認識されていない閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有して手術室へと運ばれる。診断されたOSA患者ならびに典型的な兆候および症状を呈する診断未確定の患者は、一般的な麻酔薬および術後のオピエート痛覚脱失を受けた後に、深刻な術後の呼吸合併症の危険がある。しかし、健康管理の提供者は、しばしばOSAについて検査に失敗し、OSAが疑われた場合もしくはOSAと診断された場合、しばしばこの情報を手術時の患者管理の計画に取り込むことに失敗する。30歳から60歳の女性のほぼ9%および男性のほぼ24%が、無呼吸/呼吸低下のエピソードを有している。さらに、OSAを有する患者の80%から90%が、診断未確定であると概算されている。

【0015】

睡眠無呼吸症候群を有する患者におけるオピエート疼痛薬物の投与は、綿密に監視されねばならない。医師によって認められる一つの問題は、所定のどの患者に対する疼痛投薬の指示も、異なる個人（外科医、麻酔科医、もしくは一次医療実施者）によって作成され得、彼らのすべてがOSAの診断に気づき得るわけではないことである。明らかに、この症候群についてのより広範囲の理解がきわめて重大であり、示唆としては、オピエート使用の危険性を注意するためにこれらの患者の病歴に危険信号を付することが挙げられる。

【0016】

Farneyら（非特許文献3）は、オピオイド薬物の長期持続性放出を受けている、睡眠によって障害された呼吸の明瞭なパターンを示す三人の患者について記述している。睡眠ポリグラフ計は、呼吸妨害が、主として非急速眼球運動（NREM）睡眠の間に起こり、失調性呼吸、中枢性無呼吸、持続性低酸素血症、および遅延性覚醒反応の後の非常に長期の閉塞性「呼吸低下」によって特徴付けられることを示す。閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）を有する被験者において通例観察されるものとは対照的に、急速眼球運動睡眠に比べてNREM睡眠の間において、酸素飽和はより重篤であり、呼吸妨害はより長い。さらに彼らは、これらの患者において、予備酸素を用いない鼻用CPAP（持続陽圧気道圧）装置を用いる処置が効果的でないことに注目した。彼らは、オピオイドが、効果的な鼻用CPAP処置の提供を妨害し得ること、およびOSA症候群を有する患者が診断未確定状態であり続けると同時に慢性疼痛制御のためのオピオイドの使用が増大し続けるので、危害についての可能性が存在することを結論付けている。

【0017】

疼痛がより積極的に処置される場合、睡眠無呼吸症候群および他の呼吸疾患を有する患者における悲劇的な呼吸停止の合併症がより頻繁に見られ得る。

【非特許文献1】Gilmanら、GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Pergamon Press, 第24章, p. 494-534

【非特許文献2】Du BoseおよびBerde, Technical Corner, International Association for the Study of Pain Newsletter, 1997年7/8月

【非特許文献3】Farneyら, Chest, 2003年, 第203巻, p. 632-639

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

現在、オピオイド治療を用いない術後および外傷後の主要な疼痛軽減を想像することは不可能である。重篤な呼吸低下、睡眠時無呼吸のエピソード、および/もしくは呼吸の完全停止を誘発する際に呼吸の危険を最低限度としながら、適当かつ十分な疼痛軽減を提供する治療が利用できれば、非常に望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0019】

（発明の要旨）

本発明は、第一の実施形態においては、呼吸疾患を有すると診断された患者、もしくは

10

20

30

40

50

呼吸疾患が診断未確定である患者または同様の呼吸疾患の危険がある患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に関連する危険性を、鎮痛性組成物を投与することによって減少するための方法を提供する。その鎮痛性組成物は、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホンからなる群より選択される鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と、鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドンまたはその薬学的に受容可能な塩とを含む。上記方法は、上記組成物が投与される患者において鎮痛効果を達成する。あるいは、本発明のこの実施形態は、薬学的に受容可能な塩の形態の μ オピオイドアゴニストを企図する。望ましくは、この μ オピオイドアゴニストは、モルヒネである。あるいは、この μ オピオイドアゴニストは、フェンタニルである。さらに別の代替形においては、この μ オピオイドアゴニストは、ヒドロモルホンである。代替的な実施形態においては、上記オキシコドンは、薬学的に受容可能な塩の形態である。

10

【0020】

本発明によってまた企図されることは、組成物の使用である。この組成物において、モルヒネとオキシコドンとを合わせた質量が、その組成物が投与される患者において同じ鎮痛効果を達成するために必要とされるモルヒネ単独の質量の約50%である。別の実施形態においては、本発明は、組成物の投与を企図する。その組成物において、モルヒネとオキシコドンとを合わせた質量が、その組成物が投与される患者において同じ鎮痛効果を達成するために必要とされるオキシコドン単独の質量の約75%である。

20

【0021】

本発明の方法は、即時放出経口投与形態で投与される組成物、あるいは徐放性経口投与形態において投与される組成物を含む。あるいは、本発明の実施において用いられる組成物は、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、硬膜外経路、経皮経路、吸入経路、口腔内経路、または舌下経路を介して投与され得る。

【0022】

別の局面において、本発明は、喘息、気管支拡張症、肺結核、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、気管支肺炎、慢性喉頭炎、慢性静脈洞炎、気腫、線維化肺炎、特発性肺線維症、およびサルコイドーシスからなる群より選択される呼吸疾患を企図する。

【0023】

代替的な局面において、本発明は、癌である呼吸疾患を企図する。その癌は、肺癌であり得る。その癌は、非小細胞肺癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、未分化癌、小細胞肺癌、燕麦細胞癌、および中皮腫であり得る。

30

【0024】

本発明の方法はまた、上記呼吸疾患が呼吸性睡眠障害である、臨床的狀態を企図する。上記呼吸性睡眠障害は、中枢性睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、および混合性睡眠時無呼吸からなる群より選択される睡眠時無呼吸であることが可能である。

【0025】

さらに別の実施形態において、本発明は、疼痛の緩和もしくは疼痛の予防のために処置される感受性患者において睡眠時無呼吸を発症する危険性を最小にする方法を提供する。その方法は、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホンからなる群より選択される鎮痛用量以下の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学上受容可能な塩と、鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドンまたはその薬学的に受容可能な塩とを含む鎮痛組成物を投与する工程を包含する。上記睡眠時無呼吸は、中枢性睡眠時無呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸、および混合性睡眠時無呼吸からなる群より選択され得る。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

(発明の詳細な説明)

本発明は、呼吸疾患を有すると診断された患者、もしくは呼吸疾患が診断未確定である患者におけるオピオイド鎮痛薬の投与に関連する危険性を、鎮痛性組成物を投与すること

50

によって減少するための方法に関する。その鎮痛性組成物は、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホンからなる群より選択される鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストまたはその薬学的に受容可能な塩と、鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストであるオキシコドンまたはその薬学的に受容可能な塩とを含む。

【0027】

本発明の一つの局面によれば、本発明の方法における使用のための、鎮痛性組成物が提供される。この鎮痛性組成物は、適切には薬学的に受容可能な塩の形態である鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストと、適切には薬学的に受容可能な塩の形態である鎮痛用量未満の κ_2 オピオイドアゴニストとを含む。

10

【0028】

本明細書中で用いられる用語「 μ オピオイドアゴニスト」とは、 μ オピオイドレセプターを活性化する物質を指す。

【0029】

その μ オピオイドアゴニストは、モルヒネ、フェンタニル、サフェンタニル、アルフェンタニル、オキシモルホン、およびヒドロモルホン（それらのアナログもしくは誘導体を含む）を含む群より選択され得る。好ましくは、その μ オピオイドアゴニストは、モルヒネまたはそのアナログもしくは誘導体である。

【0030】

本発明の目的のため、本明細書中で用いられる用語「 κ_2 オピオイドアゴニスト」とは、ノルBNI（ノルビナルトルフィミン；推定上の κ_1/κ_2 選択的オピオイドレセプターリガンド）によりその抗侵害受容効果が実質的に弱められ、かつ κ_1 選択的放射性リガンド³H[$\text{U}69,593$]のラット脳膜への結合がその κ_2 オピオイドアゴニストによって実質的に置換可能ではない、選択的 κ -オピオイドレセプターアゴニストを指す。好ましくは、その κ_2 オピオイドアゴニストは、オキシコドンである。

20

【0031】

勿論、 μ レセプターおよび κ_2 レセプターの両方に対する二重選択性を有する鎮痛用量未満のオピオイドアゴニストは、鎮痛用量未満の他の μ オピオイドアゴニストもしくは κ_2 オピオイドアゴニストと相乗作用するとは予想されないかもしれないことが、理解される。なぜならばそのような二重選択性のリガンドは、上記のレセプターの各々に結合し得、そのことは上記の他の μ オピオイドアゴニストもしくは κ_2 オピオイドアゴニストがその選択的なレセプターを占有することの欠如をもたらし得るからである。

30

【0032】

本明細書中で用いられる用語「薬学的に受容可能な塩」とは、ヒトおよび動物への投与について毒物学的に安全である塩を指す。この塩は、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩（napyslate）、フマル酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、テレフタル酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩を含む群より選択され得る。

【0033】

好ましくは、オキシコドンの薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩、テレフタル酸塩、もしくはペクチン酸塩である。

40

【0034】

適切には、モルヒネの薬学的に受容可能な塩は、塩酸塩、硫酸塩、もしくは酒石酸塩である。

【0035】

本明細書中で用いられる用語「鎮痛用量未満」とは、ヒトに投与された場合における痛覚脱失の生成も、疼痛の緩和を必要とする下等動物に投与された場合における抗侵害受容の生成ももたらさない、 μ オピオイドアゴニスト単独もしくは κ_2 オピオイドアゴニスト単独での投与量を指す。この範囲まで、未処置のヒト成人において痛覚脱失の提供をもた

50

らすモルヒネの最初の投与量に関する下方閾値が、経口経路によって投与可能な4時間毎に30mg (ChernyおよびPortenoy、表題"Practical Issues In The Management of Cancer Pain"、Textbook of Cancer Pain、第3版、WallおよびMelzack編、Churchill Livingstone)、および静脈内経路によって投与可能な4時間毎に4~5mg (Twycross, R. G.、表題"Opioids"、Textbook of Cancer Pain、第3版、WallおよびMelzack編、Churchill Livingstone)であることが、周知である。また、Beaverら(J. Pharmacol. Exp. Ther. (1978) 207: 92-100)による論文に対する参照もなされ得る。この論文は、患者間で有意な変動性が存在すること、および典型的な患者集団の一部分に対してもしくは相当の割合に対してでさえ、有意により高い投与量が必要とされ得ることが認識されているが、未処置のヒト成人において痛覚脱失の生成をもたらすオキシコドンの最初の投与量に関する下方閾値が、経口経路によって投与可能な4時間毎に10mgであることを明記する論文を参照する。従って、用語「鎮痛用量未満」とは、その範囲内に、そのような下方閾値より少ない投与量を含む。この用語はまた、 μ オピオイドアゴニストもしくは κ_2 オピオイドアゴニストの直接投与ならびに以下に述べる μ オピオイドアゴニストもしくは κ_2 オピオイドアゴニストの制御放出(controlled release)または徐放性(sustained release)を含む投与を包含する。勿論、本発明に従う、具体的な投与形態における μ オピオイドアゴニストもしくは κ_2 オピオイドアゴニストの具体的な鎮痛用量未満投与量は、上記鎮痛処方物の投与の様式もしくは投与経路に依存することが理解される。

【0036】

個々の患者にとって必要とされる毎日の投与量は、即時放出投与形態もしくは制御放出投与形態において投与され得ることが、関連分野の当業者によってさらに理解される。例えば、本明細書中で以下に述べられる制御放出投与形態は、12時間毎もしくは24時間ごとに投与され得、上記に開示されている4時間毎の投与量のそれぞれ約3倍もしくは約6倍を含み得る。このことに関して、あるオピオイドの即時放出投与量から制御放出投与量への変化は、そのオピオイドの同じ「24時間通しての」全投与量をもたらす単純なミリグラムからミリグラムへの変換であることが、周知である(ChernyおよびPortenoy、表題"Practical Issues In The Management of Cancer Pain"、Textbook of Cancer Pain、第3版、WallおよびMelzack編、Churchill Livingstone)。

【0037】

代表的なオピオイド鎮痛薬の鎮痛薬として有効な用量を処方することに関して、そのような鎮痛薬の投与に回答した患者の変動性の影響に留意することが重要である。個々の患者において望ましい鎮痛効果を生じるために必要とされる投与量の範囲は、疾患の状態を含む種々の要因の関数として、患者ごとに非常に異なることが認識される。健康管理の実施者が、慢性および/もしくは急性の疼痛を扱う際に、その望ましい鎮痛効果を達成するためには代表的なオピオイド鎮痛薬の適切な投与量を比較的広い(十倍もの)範囲にわたり「力価決定する」ことが必要であると知ることが、当該分野において認識されている。実際、Euroceltique, S. A.に譲渡された一連の特許は、一口一回の投与のための制御放出オキシコドン処方物に関する開示された発明の特許性を、明らかに主にその処方物が4倍にわたる投与量の範囲(10mg~40mg)で潜在的な患者のうちの90%に対して効果的な痛覚脱失を提供する能力に基づいており、その新規性は、投与量の範囲がはるかに狭いことである。例えば、米国特許第5,508,042号および同第5,549,912号(それらの開示は本明細書中で特に参考として援用される)を参照されたい。

【0038】

本発明者らは、一般に、個々の患者において望ましい鎮痛効果を生成するために必要とされるモルヒネ単独の質量の約50%である、鎮痛薬として有効な用量のモルヒネとオキシコドンとの組合せを処方することは可能であることを認めている。当業者にとっては明らかであるように、多数の利点があり、そのような低負荷において十分な痛覚脱失を生成する能力から生じる。その利点としては、オピオイド薬剤のより望ましくない副作用から発生する呼吸合併症の危険性の著しい減少が挙げられる。従って、混合オキシコドン/モルヒネ鎮痛薬を、呼吸困難の開始もしくは悪化によって立証されるような有害な影響の危険性を増大することなく処方することが可能である（米国特許第6,310,072号を参照：その開示本明細書により特に参考として援用される）のみならず、感受性患者において、有意に減じたオピオイド鎮痛薬負荷の使用を介して有害な呼吸効果の危険性を有意に減少させる治療的レジメンにおいて、そのような混合鎮痛薬処方物を用いることが、実際に可能である。定量的な例としては、特定の患者について定常状態レベルを達成するために必要とされる総日用量がおおよそ40mg（定量的比較のためのみ）となり得る場合に、本発明の実施を介して、上記の患者にとって受容可能な痛覚脱失の定常状態レベルを提供しながらも、オキシコドンとモルヒネとの総投与量が約20mgにも低くなり得る混合鎮痛薬産物を提供することが、可能である。用語「鎮痛用量未満」の了解されている意味に従って、モルヒネ単独でのそのような投与量は、20mgの負荷において投与された場合、その特定の患者において望ましい痛覚脱失のレベルを提供するためには不十分である。この原理に続けて、20mg負荷でのモルヒネ単独の投与が、特定の患者において十分な痛覚脱失を提供するために十分であり得る場合において、本発明の実施は、約10mgのオキシコドンとモルヒネとの組合せの投与を介して、その患者に対して比較可能なレベルの痛覚脱失の達成に備える。

【0039】

鎮痛効果の点から、オキシコドンは（投与量の質量の関数として）モルヒネより約1.5倍効力が強いこともまた認識される。従って、個々の患者に対する鎮痛用量未満の用量は、望ましい鎮痛効果を提供するために必要とされる最小のオキシコドン用量の質量に比例するモルヒネとオキシコドンとの合計質量の約75%と定義され得る。

【0040】

本発明の他の局面によれば、ヒトおよび下等動物において痛覚脱失を生成するための方法が提供される。この方法は、そのような処置を必要とするヒトもしくは下等動物に対して適切には薬学的に受容可能な塩の形態の鎮痛用量未満の μ オピオイドアゴニストと、適切には薬学的に受容可能な塩の形態の κ_2 オピオイドアゴニストを含む組成物を、同時に投与する工程を包含する。

【0041】

「同時に投与」もしくは「同時投与」という用語は、 μ オピオイドアゴニストおよび κ_2 オピオイドアゴニストの両方を含む単一の組成物の投与、またはその有効な結果が、そのようなオピオイドアゴニストが単一の組成物として投与された場合に得られる結果と同等であるために十分な短期間内における、そのようなオピオイドアゴニストの各々を別個の組成物としての投与、そして／もしくは別個の経路によって送達される投与を指す。

【0042】

「呼吸疾患」により、感染性または炎症性の状態を含む損なわれた呼吸能力もしくは低下した呼吸能力を伴う、すべての障害、疾患、および状態が、意味される。感染性もしくは炎症性の状態は、例えば喘息、気管支拡張症、肺結核、慢性閉塞性気管支疾患、気管支炎、気管支肺炎、慢性咽頭炎、慢性静脈洞炎、気腫、線維化肺炎、特発性肺線維症、およびサルコイドーシスである。肺の新形成疾患（例えば非小細胞肺癌、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、未分化癌、小細胞肺癌、燕麦細胞癌、および中皮腫）もまた、包含される。呼吸疾患として睡眠時無呼吸もまた含まれる。睡眠時無呼吸は、中枢性、閉塞性、および混合性の三種類に分類される。中枢性睡眠時無呼吸では、全ての呼吸筋に対する神経性駆動が一時的に停止される。閉塞性睡眠時無呼吸では、口腔咽頭気道の閉塞が原因で、継続する呼吸の駆動にも関わらず気流が停止する。中枢性無呼吸とその後の閉塞性要素からな

る混合性無呼吸は、閉塞性睡眠時無呼吸の一変形である。最も一般的な型の無呼吸は、閉塞性睡眠時無呼吸である。

【0043】

「薬学的に受容可能なキャリア」により、全身投与において安全に用いられ得る固形もしくは液状の充填剤、賦形薬もしくは被膜物質が意味される。

【0044】

経口投与もしくは非経口投与に適切である本発明の薬学的組成物は、カプセル、薬包もしくは錠剤のような別個の単位として与えられ得る。その単位の各々は、散剤もしくは顆粒剤として、あるいは水性の液体、非水性の液体、水中油型エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンの中の溶液または懸濁剤として、上記の強力なオピオイドの各々を所定量含む。そのような組成物は、薬学の方法のいずれによっても調製され得るが、すべての方法は、鎮痛用量未満の上記の強力なオピオイドの各々と、一種以上の必要な成分を構成するキャリアとを会合した状態にする工程を含む。一般的には、その組成物は、強力なオピオイドを液状キャリアもしくは微細に分割された固体のキャリアまたはその両方と均一かつ完全に混合し、そしてもし必要であればその産物を望ましい体裁へと成形することによって、精密に調製される。

【0045】

本発明の方法において有用であるオピエート化合物（本明細書中では「活性化合物」とも呼ばれる）は、ヒト患者への投与のために適切な薬学的組成物中へと組み込まれ得る。そのような組成物は、典型的にはその活性化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書中で使用される場合「薬学的に受容可能なキャリア」という言葉は、薬学的な投与に適合する、任意および全ての、溶剤、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図される。薬学的に活性な物質に対するこのような媒質および薬剤の使用は、当該分野において周知である。上記で論議したように、補助活性化合物もまた、その組成物中に組み込まれ得る。

【0046】

本発明の薬学的組成物は、その意図されている投与経路に適合するように処方される。投与経路の例としては（それに限定されないが）、非経口経路（例えば、静脈内投与）、皮内投与、皮下投与、経口投与、吸入投与、経皮（局所）投与、経粘膜投与、および直腸投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用、あるいは皮下適用のために用いられる溶液もしくは懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌賦形薬（例えば注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール類、グリセリン、プロピレングリコールもしくは他の合成溶媒）；抗菌剤（例えばベンジルアルコールもしくはメチルパラベン）；抗酸化物質（例えばアスコルビン酸もしくは亜硫酸水素ナトリウム）；エチレンジアミン4酢酸などのキレート剤；緩衝剤（例えば酢酸塩、クエン酸塩もしくはリン酸塩）、ならびに張度調整剤（例えば塩化ナトリウムやまたはデキストロース）。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムのような、酸または塩基を用いて調整され得る。非経口調製物は、アンプル、使い捨て注射器もしくはガラス製あるいはプラスチック製の複数用量バイアルの中に收容され得る。

【0047】

注射可能な使用のために適切である薬学的組成物は、滅菌水溶液（水溶性である場合）もしくは滅菌懸濁液、および滅菌の注射可能溶液または注射可能懸濁液の即時調製のための滅菌散剤を含む。静脈内投与のためには、適切なキャリアは、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL, TM. (BASF, Parsippany, N. J.) もしくはリン酸緩衝食塩水 (PBS) を含む。上記組成物は、好ましくは滅菌されており、容易な注射可能性が存在する程度まで液体であるべきである。上記組成物は、適切には製造条件下および貯蔵条件下において安定であるべきであり、細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して保護されるべきである。上記キャリアは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、ポリピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、およびその適切な混合物を含む溶媒、もしくは分散媒であり得る。その適当な流

動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用により、懸濁物の場合は必要とされる粒子の大きさの維持により、および界面活性剤の使用により、維持され得る。微生物の作用の阻害は、例えばパラベン類、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどの多様な抗菌剤および抗真菌剤により達成され得る。多くの場合において、例えば砂糖、多価アルコール（例えば、マンニトール、ソルビトール）、塩化ナトリウムなどの等張性剤を組成物中に含むことが、好ましい。上記の注射可能組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を上記組成物中に含むことによって、引き起こされ得る。

【0048】

滅菌注射可能溶液は、適切な溶媒の中に、治療上有効もしくは有益な量の活性化化合物を、必要に応じて先に列挙した成分の一つもしくはその組合せとともに組み込み、その後で濾過滅菌することにより調製され得る。一般に、懸濁物は、活性化化合物を、基礎の分散媒と先に列挙した中から必要とされる他の成分を含む滅菌賦形剤中へと組み込むことによって、調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌散剤の場合、好ましい調製の方法は、前もって滅菌濾過された溶液から活性成分と付加的な望ましい成分との散剤を生成する、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0049】

経口組成物は、一般に、不活性賦形薬もしくは食用のキャリアを含む。適切な経口組成物は、例えばゼラチンカプセルに封入され得るか、もしくは錠剤へと圧縮され得る。経口治療的投与のために、上記活性化化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、錠剤、トローチ、もしくはカプセルの形態で用いられ得る。経口組成物はまた、うがい薬としての使用のために、液状のキャリアを用いて調製され得る。その場合においては、その液状のキャリアの中の上記化合物は、経口適用され、口中で動かされ（swished）、嚥出されるかもしくは嚥下される。薬学的に適合性の結合剤および／もしくは佐剤物質が、上記組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分もしくは類似の性質の化合物のいずれをも含み得る：結合剤（例えば、微結晶性セルロース、トラガカント（gum tragacanth）もしくはゼラチン）；賦形剤（例えば、澱粉もしくは乳糖）、崩解剤（例えば、アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチ）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはStereos）；コロイド状二酸化ケイ素などの潤滑剤（glidant）；甘味剤（例えば、ショ糖もしくはサッカリン）；または矯味矯臭剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料）。

【0050】

吸入による投与のためには、上記化合物は、適切な噴霧剤（例えば二酸化炭素などの気体）を含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。あるいは、本発明の組成物はまた、乾燥粉末の吸入器を介した肺送達のために適切な組成物へと処方され得る。

【0051】

全身投与はまた、経粘膜手段もしくは経皮手段によってであり得る。経粘膜投与もしくは経皮投与のためには、浸透すべき障壁に適切な浸透剤が、その処方物において用いられる。そのような浸透剤は、一般的に当該分野において公知であり、例えば、経粘膜投与のためには、洗浄剤、胆汁酸塩、フシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻用スプレーもしくは坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与のためには、上記活性化化合物は、一般的に当該分野において公知であるように軟膏（ointment）、軟膏剤（salve）、ゲル、もしくはクリームへと処方される。

【0052】

その化合物はまた、直腸送達のための坐剤（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドなどの、通常の坐剤基剤を用いて）もしくは残留式の浣腸の形態においても調製され得る。

【0053】

10

20

30

40

50

一実施形態において、上記活性化化合物は、制御放出処方物などの、体内からの急速な排出から上記化合物を保護するキャリア（移植体および微小カプセル封入系を含む）を用いて調製される。生分解性の生体適合性ポリマー（例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸）が、用いられ得る。そのような処方物の調製のための方法は、当業者には明らかである。上記材料はまた商業的に（例えば、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. より）入手し得る。リポソーム懸濁物（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染した細胞に対して標的化されたリポソームを含む）もまた、薬学的に受容可能なキャリアとして用いられ得る。これらは、当業者には公知の方法に従って（例えば、米国特許第4,522,811号に記述されているように）調製され得る。

10

【0054】

経口組成物もしくは非経口組成物を投与の容易さおよび投与量の均一性のために投与単位形態において処方することは、特に有益である。本明細書中で用いられる投与単位形態は、処置される被験者に対する単位投与量として適した物理的に別個の単位を指す；各々の単位は、必要とされる薬学的なキャリアと関連して望ましい治療効果を生じるように計算された所定量の活性化化合物を含む。本発明の投与単位形態についての詳細は、上記活性化化合物の特有の性質および達成されるべき特定の治療効果、および個体の処置のためにそのような活性化化合物を配合する分野において固有の制限によって規定され、それらに直接的に依存する。

20

【0055】

そのような化合物の毒性および治療効力は、例えば、 LD_{50} （集団のうちの50%に対して致死性である用量）および ED_{50} （集団のうちの50%において治療上有効である用量）を決定するための細胞培養物もしくは実験動物における標準的な薬学的処置によって決定され得る。毒性の効果と治療的效果との間の投与量の比率は、治療指数であり、それは LD_{50}/ED_{50} 比として表され得る。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。有毒な副作用を示す化合物は、用いられ得るが、感染していない細胞に対する潜在的な損傷を最小にするために、そしてそれにより副作用を減少させるために、そのような化合物を罹患組織の部位に対して標的化する送達系を設計するように注意が払われるべきである。

30

【0056】

細胞培養アッセイおよび動物研究より得られたデータは、ヒトにおける使用のために一定範囲の投与量を処方するために用いられ得る。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどあるいはまったくない状態で ED_{50} を含む、一定範囲の循環濃度内にある。上記投与量は、この範囲内で、用いられる投与形態および利用される投与経路に依存して変化し得る。本発明の方法において用いられる化合物のいずれについても、治療上有効な用量は、初めに細胞培養アッセイから概算され得る。投与量は、動物モデルにおいて IC_{50} （すなわち、症状の最大値の半分の抑制を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度の範囲を達成するために、細胞培養において決定されたように、処方され得る。そのような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために用いられ得る。血漿におけるレベルは、例えば、高圧液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

40

【0057】

上記薬学的組成物は、容器、包み、もしくはディスペンサー中に、投与についての（例えば書面にした）使用説明書（特に任意の障害、疾患、外傷もしくは手術時の医療の結果として被る疼痛を処置する活性薬物の使用についての使用説明書）とともに含まれ得る。

【0058】

本発明は、以下の実施例において、より具体的に説明される。しかしながら、以下の実施例は、本発明を例証することが意図されており、本発明の範囲をどのようにも限定するとは意図されないことが、了解されるべきである。本明細書において言及される全ての文

50

書は、その全体が本明細書において参考として援用される。

【実施例】

【0059】

(実施例1：呼吸に対する混合モルヒネ/オキシコドン処方物の効果)

(目的) 主要な目的は、(1) モルヒネ15mg、もしくは(2) オキシコドン15mg、もしくは(3) モルヒネ10mg + オキシコドン5mg、もしくは(4) オキシコドン10mg + モルヒネ5mg、もしくは(5) モルヒネ7.5mg + オキシコドン7.5mgを一時間静脈内注入した後の、低酸素および炭酸ガス過剰に対する換気応答を比較することであった。各々の注入は一時間かけて行った。各注入は、それぞれの組成により、M15、M10—O5、M7.5—O7.5、M5—O10、またはO15と名付けた

10

【0060】

(設計) 10人の男性において、プラセボをコントロールとして用いた5期間の三重盲検法による無作為交差調査を実施した。5日間の調査日の各日において、10人の被験者の各々に対して、基準期間、続いて一時間の薬物あるいは「プラセボ」の静脈内注入、続いて1時間の「プラセボ」あるいは薬物の注入、続いて1時間の「洗い流し」を行った。薬物の効果の連続測定は、末梢静脈血の連続標本抽出とともにを行った。低酸素換気応答および炭酸ガス過剰換気応答を、低酸素混合物を呼吸する被験者および炭酸ガス過剰混合物を呼吸する被験者によって測定した。炭酸ガス過剰状態および低酸素状態を生じさせるために変化させたガスを、特別に構築された麻酔装置より被験者に呼吸させた。その麻酔装置は、呼吸流量計測を較正するために必要とされる高い流量を可能にするように改変されていた。それらのガスは、「ダイヤモンド弁」システムとして新鮮なガスの貯蔵所のためのダグラスバッグとして働かせるために、大きな袋(気象観測気球)中に前もって測定された濃度において貯蔵した。二酸化炭素豊富なガスをこの方法によって送達した。低酸素混合物ガスも同様に、被験者がこの混合物を呼吸している間以外は貯蔵気球中に送達して、観察された SpO_2 に応じたガス濃度にする変化を可能にした。

20

【0061】

分散分析(ANOVA)を、「プラセボ」注入を最初に投与した場合は「プラセボ」注入の間の三四の連続測定値と比較して、基準データに対してまず実施した。系統的な相違は見つけられなかったため、そのデータを薬物投与「前」としての割り当てのための一つの「コントロール」データセットへと融合した。薬物投与「前」、「間」、および「後」の期間へとデータを再編成して、段階的に統計分析を進行した。

30

【0062】

(呼吸に対する薬物の相互作用的效果) 試験物品すべての換気効果が見出されたが、試験を行ったモルヒネとオキシコドンの組合せのいずれについても、予想外の効果も不相応な効果も、見出されなかった。従って、それらの薬剤の間には、呼吸の低下の程度に対する相乗効果は存在しないと結論した。

【0063】

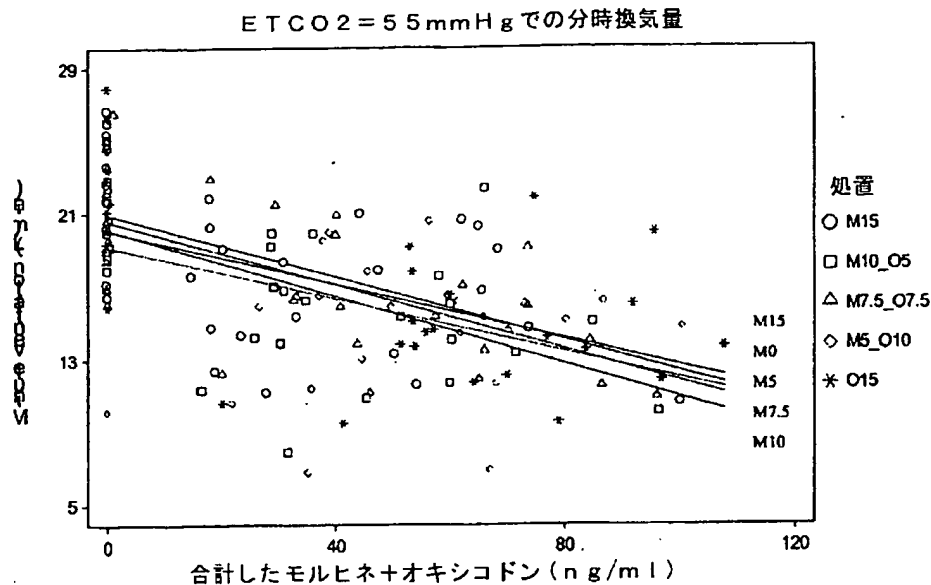
(呼吸に対する薬物の血漿レベルの効果) 分時換気量(肺の内外へと移動した一分間あたりの空気の体積)に対する薬物の混合血漿レベルの血液レベルの効果について、個々の被験者の結果を調べた。図1に示された結果は、薬物の血液レベルが増大すると、分時換気が減少するという本発明と一致している。

40

【0064】

【化1】

図1



各々の処置についての血漿モルヒネ当量濃度に対する分時換気量の散布図。非常に有意な全体的相関関係 ($r = -0.56$, $P < 0.0001$) が存在した。

【0065】

(実施例2：鎮痛用量未満のモルヒネとオキシコドンとの1:0.66重量比での組合せを用いる患者における痛覚脱失)

(目的) 1:0.66重量比のモルヒネとオキシコドンとの味覚マスキングした経口シロップ剤の用量を、モルヒネだけを含有する味覚マスキングしたシロップ剤と比較して決定すること。

【0066】

(設計) 三重(患者、調査者、および分析者)盲検無作為化比較2期間交差調査を設計し、オキシコドンとモルヒネとの混合物と比較したモルヒネの効果を評価した。この調査は21名の癌ではない慢性疼痛を有する患者において実行した。そのモルヒネは、5 mg/mLの溶液濃度に処方した。その混合処方物は、モルヒネ1.5 mg/mLおよびオキシコドン1 mg/mLの濃度に処方した。一口あたりの予想総用量mLが二つの処置の間で同様となり、それによって盲検を保てるように、上記溶液の強度を決定した。各々のオピオイド溶液を四時間毎に投与し、午後10時の投与と午前2時の投与とを組み合わせ、一口あたり5回投与を提供した。各投与ごとに、各々の溶液の正確なmL数を記録した。必要に応じて臨時追加投与を許容した。総口用量(標準投与量に臨時追加投与量を加算したもの)を各口について計算し、翌日の総標準投与量をこの量に設定した(6つの等しい投与量へと分割した)。その用量を、視覚アナログ尺度(VAS)疼痛スコアおよび耐容性に基づいて滴定した。その用量が3日間安定($\pm 10\%$)を保っていた場合、定常状態を仮定して、薬物動態学的調査を行い、そしてその次にその患者については処置を停止した。その患者はそれから直ちに代替的オピオイド処置へと変えて、薬物動態学的調査を含め、上記調査を繰り返した。

【0067】

(結果: VAS) すべての患者において、両方の処方物を用いて定常状態を達成した。処置前でのVASと定常状態でのVASとの間で、オキシコドン/モルヒネ混合物について、有意差は存在しなかった($P = 0.46$)。モルヒネ処方物については、処置前のVASは、定常状態でのVASよりも統計学的に有意に大きかった($P = 0.033$)が

、差の平均 1.2 cm は、臨床的有意性の境界線上である。その上に、期間 1 についての処置前の VAS は、この期間についての定常状態での VAS よりも統計学的に有意に大きかった ($P = 0.029$)。しかしながら、この 8% の差は臨床的有意性に達しなかった。処置の順序に原因を起因する差は存在しなかった。期間および順序の効果に関して調整する処置に対する共分散分析は、有意差を示さなかった ($P = 0.16$)。

【0068】

(結果：鎮痛性効果) 痛覚脱失を提供するために必要とされるモルヒネに対する 1 : 0.66 の混合物の有効用量を、表 1 に示した。それらの結果は、モルヒネの重量に対する混合産物の重量が 51% となることを示している。この結果は、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

10

【0069】

【表 1】

表 1. 安定した疼痛抑制のために必要とされる用量の比較

処置	患者	用量、mg (重量)
モルヒネ	21	108
モルヒネ：オキシ コドンが 1 : 0. 66 の混合物	21	55
	(モルヒネ+オキ シコドン用量) /モルヒネ用量	51 %

20

(実施例 3：鎮痛用量未満のモルヒネとオキシコドンとの 1 : 2.0 重量比での組合せを用いる患者における痛覚脱失)

(目的) 1 : 2.0 重量比のモルヒネとオキシコドンとの味覚マスキングした経ロシロップ剤の用量を、モルヒネだけを含有する味覚マスキングしたシロップ剤と比較して決定すること。

30

【0070】

(設計と分析) 実施例 1 において用いられた設計および分析と同様の設計および分析に従った。

【0071】

(結果：鎮痛性効果) 実施例 2 と同様に、処置群のいずれの間においても、VAS スコアに有意差は示されなかった。痛覚脱失を提供するために必要とされるモルヒネに対する 1 : 2.0 混合物の有効用量を、表 2 に示している。その結果は、モルヒネの重量に対する混合産物の重量が 46% あることを示す。この結果は、統計学的に有意であった ($P < 0.002$)。

【0072】

40

【表 2】

表 2. 安定した疼痛制御のために必要とされる用量 の比較

処置	患者	用量、mg (重量)
モルヒネ	22	68
モルヒネ：オキシ コドンが 1：2. 0 の混合物	20	31
	(モルヒネ+オキシ コドン用量) ／モルヒネ用量	46 %

10

要約すると、三つの実施例の結果を組み合わせると、モルヒネとオキシコドンとの投与量が減少されてより低い血漿レベルを生じさせるにつれて、呼吸低下の程度が減少することが示される。さらに、モルヒネとオキシコドンとの約 1 対 0.66 重量比から約 1 対 2.0 重量比での組合せにおけるその投与が、人間において痛覚脱失を生じさせるために必要とされるモルヒネの最小用量の約 50% で投与した場合、痛覚脱失を提供することを示している。従って、鎮痛用量未満のモルヒネと鎮痛用量未満のオキシコドンとの組合せは、呼吸低下の減少を引き起こし、それゆえに、モルヒネ単独よりも安全な産物であることが示される。

20

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図 1】図 1 は、分時換気量に対するモルヒネおよびオキシコドンの血漿濃度の効果を示す。

Figure 1 is a scatter plot showing the relationship between the logarithm of the number of particles per unit volume ($\lg N$) on the y-axis and the logarithm of the particle radius ($\lg R$) on the x-axis. The y-axis ranges from 0 to 2, and the x-axis ranges from 0 to 1.3. Data points are represented by open circles (○) and open squares (□). Two parallel lines with a positive slope are drawn through the data points. The legend indicates: ○ MFCOS, □ MFCOS, ○ MFCOS, and ○ MFCOS. The text "ETCOS=5.5mmHg" is written vertically on the left side of the plot.

【 0 0 6 4 】

【化 1】

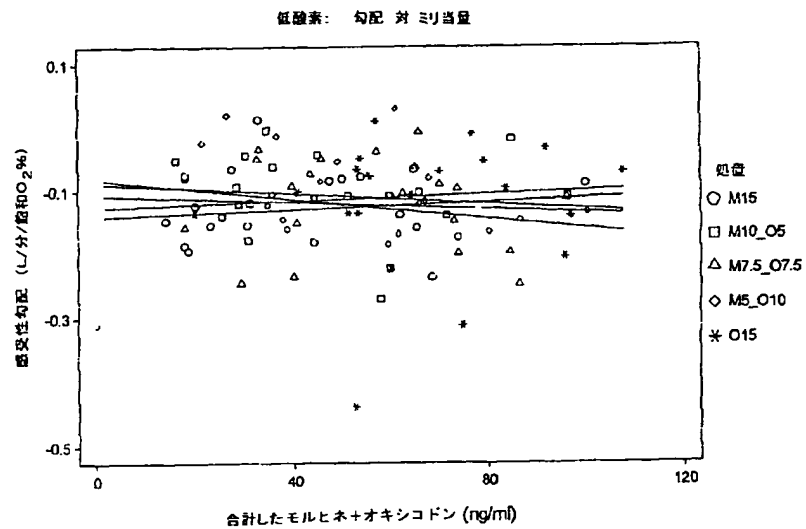


FIG. 1

各々の処置についての血漿モルヒネ当量濃度に対する分時換気量の散布図。非常に有意な全体的相関関係 ($r = -0.56$ 、 $P < 0.0001$) が存在した。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/029731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K45/06 A61K31/485 A61P25/04 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 310 072 B1 (ROSS FRASER ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) the whole document	1-29
X	AU 706 691 B (UNIV QUEENSLAND; LYNX PROJECT LIMITED) 24 June 1999 (1999-06-24) the whole document	1-29
X	US 5 457 110 A (BORSODI ANNA ET AL) 10 October 1995 (1995-10-10) column 10 - column 12; examples I.2, I.6, I.7, I.8, and, I.10	1-29
X	US 5 317 022 A (VARGA SCHAEFFERNE E ET AL) 31 May 1994 (1994-05-31) examples 1.2, 1.6, 1.7, 1.8; table II.1	1-29
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2005

Date of mailing of the international search report

15/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/029731

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KORTTILA K ET AL: "BUPRENORPHINE AS PREMEDICATION AND AS ANALGESIC DURING AND AFTER LIGHT ISOFLURANCE-N2O-O2 ANAESTHESIA. A COMPARISON WITH OXYCODONE PLUS FENTANYL" ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA, XX, XX, vol. 31, no. 8, November 1987 (1987-11), pages 673-679, XP000973264 ISSN: 0001-5172 the whole document	1-29
P,A	WILSON P R: "Complications of opiate pharmacotherapy" SEMINARS IN PAIN MEDICINE, SAUNDERS, US, vol. 2, no. 4, December 2004 (2004-12), pages 228-232, XP004676357 ISSN: 1537-5897 the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/029731

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/029731

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6310072	B1	30-10-2001	AU 706691 B2	24-06-1999
			AU 7207696 A	07-05-1997
			WO 9714438 A1	24-04-1997
			CA 2235375 A1	24-04-1997
			CN 1204264 A ,B	06-01-1999
			EP 0871488 A1	21-10-1998
			JP 2000511158 T	29-08-2000
			NZ 319531 A	29-11-1999
			ZA 9608808 A	27-05-1997
<hr/>				
AU 706691	B	24-06-1999	AU 706691 B2	24-06-1999
			AU 7207696 A	07-05-1997
			WO 9714438 A1	24-04-1997
			CA 2235375 A1	24-04-1997
			CN 1204264 A ,B	06-01-1999
			EP 0871488 A1	21-10-1998
			JP 2000511158 T	29-08-2000
			NZ 319531 A	29-11-1999
			US 6310072 B1	30-10-2001
ZA 9608808 A	27-05-1997			
<hr/>				
US 5457110	A	10-10-1995	HU 60627 A2	28-10-1992
			AT 143599 T	15-10-1996
			DE 69214230 D1	07-11-1996
			DE 69214230 T2	20-02-1997
			EP 0527975 A1	24-02-1993
			WO 9213534 A1	20-08-1992
			JP 5507291 T	21-10-1993
			US 5317022 A	31-05-1994
			<hr/>	
US 5317022	A	31-05-1994	HU 60627 A2	28-10-1992
			AT 143599 T	15-10-1996
			DE 69214230 D1	07-11-1996
			DE 69214230 T2	20-02-1997
			EP 0527975 A1	24-02-1993
			WO 9213534 A1	20-08-1992
			JP 5507291 T	21-10-1993
			US 5457110 A	10-10-1995
			<hr/>	

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ペース, ギャリー ダブリュー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, マウント バーノン
ストリート 10, スイート 223

(72) 発明者 スミス, マリー ティー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, マウント バーノン
ストリート 10, スイート 223, キューアールエックス ファーマ ピーティーワイ,
リミテッド 気付

Fターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 MA56 MA57 MA63 MA66 NA06 ZA08 ZA59
ZB26 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC21 CB23 MA02 MA04 MA10 MA52 MA56 MA57
MA63 MA66 NA06 ZA08 ZA59 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA10 MA02 MA04 MA14 MA17 MA72 MA76 MA77
MA83 MA86 NA06 ZA08 ZA59 ZB26 ZC75